

Lösung mit Äther und arbeitet in üblicher Weise auf. Die Neutralfraktion hinterläßt 423 mg grünlichen Schaum. Die DC zeigt, daß das erhaltene Produkt nicht einheitlich ist. Es wird an 12 g neutralem Al_2O_3 (*Woelm*) chromatographiert. Mit 200 ml Benzol lassen sich 45 mg einer nicht identifizierten Substanz aus der Säule eluieren. Mit 100 ml Benzol-Chloroform (1 : 1) laufen 210 mg einer einheitlichen, polarerer Verbindung ab und mit weiteren 200 ml Benzol-Chloroform 22 mg der gleichen Substanz. Sie kann nicht kristallin erhalten werden (XVIII).

A-Nor-3-isopropenyl-lakton (XX)

210 mg XVIII werden in 30 ml Aceton gelöst und mit 0,6 ml Kiliani-Mischung wie unter II beschrieben oxydiert. Übliche Aufarbeitung ergibt 210 mg farblosen Schaum, der an 11 g Silicagel (*Merck*) chromatographiert wird. Mit Benzol-5% Chloroform (100 ml) lassen sich 66 mg farbloses Öl von der Säule eluieren. 100 ml Benzol-10% Chloroform eluieren keine weitere Substanz, während mit 100 ml Chloroform 31 mg der gleichen Substanz aus der Säule erhalten werden. Beide Fraktionen werden vereinigt und zweimal aus Methanol umkristallisiert; 55 mg farblose Nadeln (XX), die sich im Exsikkator im Verlaufe einiger Wochen gelb färben. Schmelzintervall 196 bis 206°. $[\alpha]_D^{25} = -66,0^\circ$ ($c = 0,27$; Chloroform).

Anschrift: Dr. H. Linde, 6 Frankfurt a. M., Georg-Voigt-Str. 14.

[Ph 455]

R. Brandes und H. J. Roth

Zur Konstitution der Mannichbasen der Amide und Methylester der β -Resorcylsäure, Gentisinsäure und 3-Hydroxy-naphthoesäure-(2)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 5. Juni 1967)

Die Aminomethylierung von 2,4-Dihydroxybenzoesäureamid, 2,5-Dihydroxybenzoesäureamid und 3-Hydroxy-naphthoesäure-2-amid und der entsprechenden Methylester führt zu verschiedenen Mono- und Bis-Mannichbasen, deren Konstitution mit Hilfe klassischer Methoden und an Hand der NMR-Spektren ermittelt wird.

Die Aminomethylierung der im Titel genannten Verbindungen ist aus drei Gründen interessant:

1. Es handelt sich um Verbindungen, die einerseits Phenole, zum anderen aromatische Carbonamide sind und somit sowohl C- als auch N-Mannichbasen bilden können.

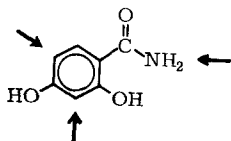
*) Zugleich 8. Mitt.: Acetolyse von Mannichbasen; 7. Mitt.: Arch. Pharmaz. 298, 765 (1965).

2. Unter der Voraussetzung, daß bei ihrer Aminomethylierung N-Mannichbasen entstehen, sollte es durch Acetolyse möglich sein, daraus Dihydrobenzoxazinonderivate herzustellen, eine Umsetzung, die uns mit dem Piperidinomethylsalicylamid geglückt ist¹⁾.

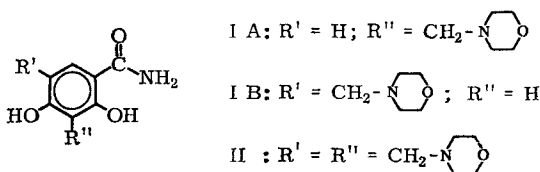
3. Durch die Aminomethylierung gelangt man zu basischen Stoffen, die in Form ihrer mineralsauren Salze wasserlöslich sind. Dadurch erhält man injizierbare Derivate des Salicylamids, die pharmakologisch interessant sind.

Aminomethylierung des β -Resorcylsäureamids und -methylesters

β -Resorcylsäureamid ist theoretisch an den folgenden, mit Pfeilen gekennzeichneten Stellen aminomethylierbar:



Die Umsetzung des Resorcylsäureamids mit Morpholin/HCHO führt zu zwei verschiedenen Mannichbasen. Setzt man die drei Komponenten in äquimolaren Mengen ein, so entsteht praktisch nur eine Mono-Mannichbase I. Bei Verwendung von je 2 Mol Amin und Aldehyd bildet sich fast ausschließlich die Bis-Mannichbase des Resorcylsäureamids II. Zur Strukturklärung beider Mannichbasen wurden diese mit verdünnter Mineralsäure behandelt. N-Mannichbasen sind gegenüber Mineralsäuren instabil und entwickeln Formaldehyd¹⁾, der mit Hilfe der Chromotropsäure-Reaktion nachgewiesen werden kann. Da diese Reaktion bei beiden Mannichbasen negativ war, kann die Carbonamid-Mannichbasenform ausgeschlossen werden und man darf folgende Strukturen annehmen:



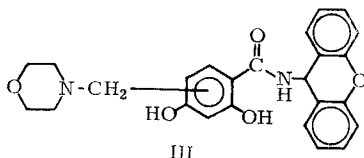
Da nur unsubstituierte Carbonamide mit Xanthydrol reagieren, wurde ferner versucht, von beiden Verbindungen Xanthydrolerivate herzustellen.

Eine Ausnahme bilden cyclische Carbonamide, z. B. die Barbitursäuren. Das ist darauf zurückzuführen, daß bei den Barbitursäuren als cyclischen Lactamen die CO-NH-Gruppen starr in einer Ebene liegen und sterisch nicht behindert sind, während bei den substituierten, offenkettigen Carbonamiden, wie z. B. den Carbonamid-Mannichbasen, die Reste frei drehbar sind und sich so in trans-Stellung um die Carbonamid-Gruppe anordnen können, daß Xanthydrol nicht angreifen kann. Analoge Verhältnisse liegen vor, wenn substituierte

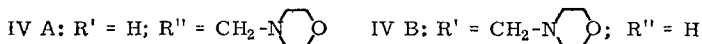
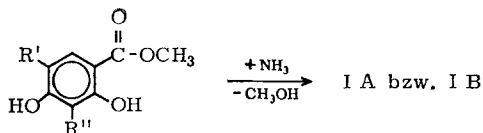
¹⁾ H. J. Roth und R. Brandes, Arch. Pharmaz. 298, 34 (1965).

Carbonamide aminomethyliert werden sollen. Barbitursäuren sind aminomethylierbar, während Benzanilid nicht aminomethyliert wird²⁾).

I lieferte ein definiertes Xanthhydrolderivat III, wodurch feststeht, daß die Aminomethylierung am aromatischen Ring und nicht an der Carbonamidgruppierung eingetreten war.



Weiterhin wurde die entsprechende Morpholin-Mannichbase des β -Resorcylsäuremethylesters hergestellt (IV). Es entstand eine Mono-Mannichbase, die dann in das entsprechende Säureamid überführt wurde, das mit I identisch sein mußte, wenn beide am gleichen aromatischen C-Atom aminomethyliert waren.



Dabei konnte in geringer Menge eine Mannichbase isoliert werden, die mit I laut IR-Spektrum, DC und Mischschmelzpunkt identisch war.

Die Unterscheidung zwischen IA und IB bzw. IVA und IVB gelang mit Hilfe der NMR-Spektren. Man kann durch die unterschiedlichen Kopplungskonstanten der Phenylprotonen gut zwischen den in Frage kommenden Strukturen unterscheiden:

Kopplungskonstanten	J in Hz
ortho	5—9
meta	1—3
para	0,3—0,6

Für IA bzw. IVA mit o-ständigen Phenylprotonen ist eine Kopplungskonstante von 5–9 Hz zu erwarten, für IB bzw. IVB mit para-ständigen Phenylprotonen dagegen nur eine sehr geringe Kopplungskonstante. Wie die vermessenen Spektren zeigen, handelt es sich dabei eindeutig um Verbindungen mit o-ständigen Phenylprotonen, d. h. die dargestellten Mannichbasen besitzen die Struktur IA bzw. IVA. (Phenylprotonen in I: 2,28 und 3,68 τ ; Kopplungskonstante jeweils etwa 9 Hz. — Phenylprotonen in IV: 2,26 und 3,60 τ ; Kopplungskonstante etwa 9 Hz. — Vgl. Abb. 1 und 2).

²⁾ M. Eberhardt, Dissertation Tübingen 1957.

Zur Bestätigung der Konstitution II der erhaltenen Bis-Mannichbasen wurde außer der Probe auf Formaldehydentwicklung beim Erwärmen mit Mineralsäure ebenfalls mit Xanthydrol umgesetzt. Dabei entstand auch ein Xanthydrolderivat, das jedoch äußerst schwer löslich war und nicht analysenrein erhalten werden konnte. Die endgültige Bestätigung der Konstitution II ergibt sich unter Berücksichtigung der Substitutionsregeln aus dem NMR-Spektrum, das bei 2,27 τ nur 1 Phenylproton zeigt (Abb. 3).

Aminomethylierung des Gentisinamids und -methylesters

Gentisinamid liefert mit Morpholin/HCHO eine Bis-Mannichbase (V), die sich nicht mit Xanthydrol umsetzt, außerdem ist der Formaldehydnachweis mit Chromotropsäure positiv. Daraus kann man schließen, daß sich eine Aminomethylgruppe am Carbonamid-Stickstoff befindet. Die Stellung der 2. Aminomethylgruppe konnte durch das NMR-Spektrum bewiesen werden. Nach den klassischen Substitutionsregeln sollte die kernständige Morpholinomethylgruppe in Position 3, d. h. o-ständig zu einer OH- und m-ständig zur Carbonamidgruppe eingetreten sein:

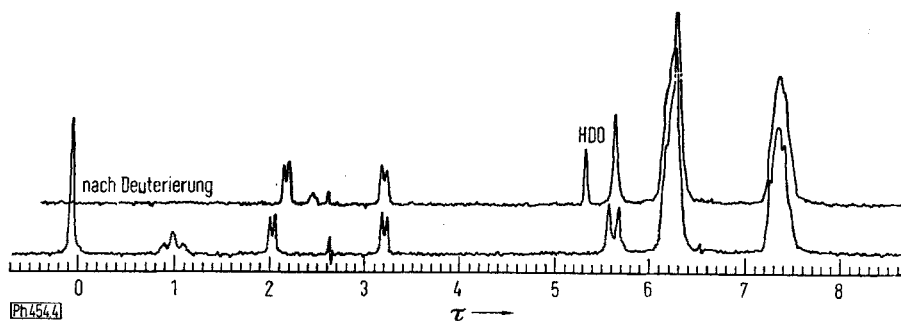
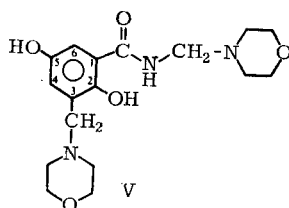
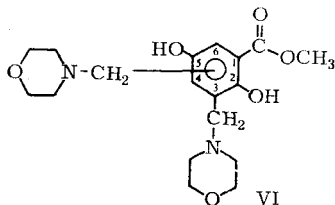


Abb. 1. NMR-Spektrum von V unter normalen Bedingungen und nach Deuterierung

In V wären demnach 2-m-ständige Phenylprotonen nachzuweisen. Sollte die Aminomethylierung dagegen in Position 4 bzw. 6 eingetreten sein, so müßte die entstandene Bis-Mannichbase 2-p- bzw. o-ständige Phenylprotonen enthalten. Wie das NMR-Spektrum (Abb. 4) zeigt, sind bei 2,05 und 3,2 τ 2-m-ständige Phenylprotonen mit einer Kopplungskonstante von jeweils 2 Hz vorhanden. Die Carbonamid-Mannichbasen-Struktur wird durch die NH-Bande bei 1 τ , die durch die be-

nachbarte CH_2 -Gruppe zu einem Triplett mit einer Kopplungskonstante von jeweils 7 Hz aufgespalten ist, bewiesen. Die CH_2 -Gruppe wiederum wird bei 5,63 τ zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von ebenfalls 7 Hz aufgespalten. Nach Deuterierung verschwindet die NH-Bande und die CH_2 -Gruppe wird zu einem Singulett. Damit wäre durch das NMR-Spektrum die Struktur von V bewiesen.

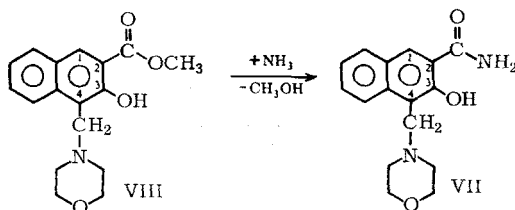
Eine zum Vergleich hergestellte Mannichbase des Gentisinsäuremethylesters erwies sich als Bis-Mannichbase (VI). Die Verhältnisse liegen hier umgekehrt wie bei der β -Resorcyssäure, deren Amid zweifach am aromatischen Ring und deren Methylester auch bei einem Überschuß an Amin und Formaldehyd nur einfach am Ring aminomethyliert wurde. Die Struktur von VI kann durch das Kernresonanzspektrum nicht festgelegt werden, da nur ein Phenylproton vorhanden ist, das mit keinem weiteren koppeln kann. Die eine



Aminomethylgruppe dürfte in Analogie zu V in Position 3 eingetreten sein, die zweite kann sich sowohl in Position 4 als auch 6 befinden.

Aminomethylierung des 3-Hydroxy-naphthoesäure-2-amids und des -methylesters

Die Aminomethylierung mit Morpholin/HCHO führt zu einer Mono-Mannichbase der Struktur VII, die sich aus ihrem chemischen Verhalten (keine Abspaltung von Formaldehyd, Bildung eines Xanthhydrolderivates) ergibt. Der Strukturbeweis wurde außerdem durch Überführung der Mannichbase des entsprechenden Esters (VIII) in das Säureamid erbracht. Für den Ester kommt nur eine Substitution in 4-Stellung in Frage.



Von den hergestellten Mannichbasen I, II, V und VII kommt nur V zur Synthese eines Dihydro-benzoxazinon-Derivates durch Acetolyse in Frage, da nur diese Mannichbase eine N-ständige Aminomethylgruppe besitzt. Die Acetolyse von V führt jedoch zu polymeren Verbindungen vom Typ der Phenol-Formaldehyd-Harze, was durch die beiden phenolischen OH-Gruppen begünstigt wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, danken wir für die Ermöglichung der vorliegenden Untersuchungen, dem Direktor des organisch-chemischen Institutes der Universität Bonn, Herrn Prof. Dr. R. Tschesche, und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme, sowie Herrn Doz. Dr. H. Felkamp, Wuppertal-Elberfeld, für die Interpretationshilfe bei den NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunktbestimmungen: Alle Schmp. sind im Linströmblock ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Kernresonanzspektren: Gerät: Varian A 60. Mit Ausnahme von I, das in Deuterio-dimethylsulfoxid gemessen wurde, diente Deuteriochloroform als Lösungsmittel. Innerer Standard: Tetramethylsilan.

3-Morpholinomethyl-2,4-dihydroxy-benzamid (I)

6 g β -Resorcyamid (0,04 Mol) werden in 30 ml Methanol angeschlämmt, mit 3,4 g Morpholin (0,04 Mol) und 3,2 g 38–40proz. Formaldehydlösung (0,04 Mol) versetzt. Nach wenigen Min. fällt I aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Weiße Kristalle, gut löslich in DMSO, weniger löslich in Methanol, Äthanol, Chloroform, Äthylacetat, Aceton, fast unlöslich in Äther. Ausbeute: 8,5 g (80% d. Th.). Schmp. 190–196° (Methanol/Chloroform).

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,3)	Ber.: C 57,13	H 6,39	N 11,11
	Gef.: C 57,29	H 6,47	N 10,87

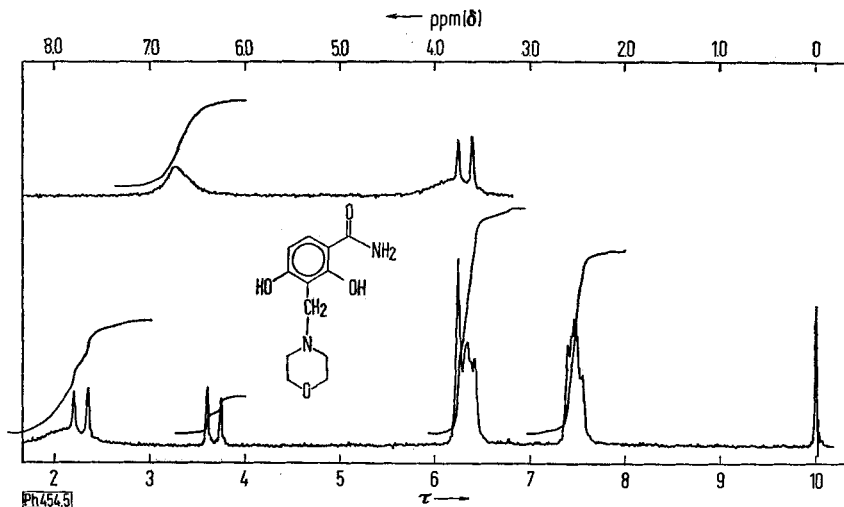


Abb. 2. NMR-Spektrum von I

3,5-Di-morpholinomethyl-2,4-dihydroxy-benzamid (II)

3 g β -Resorcyamid (0,02 Mol) werden in 20 ml Methanol angeschlämmt, mit 3,8 g Morpholin (0,043 Mol) und 3,8 g 38–40proz. Formaldehydlösung (0,047 Mol) versetzt. Es wird 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Stehen kristallisiert II aus. Weiße Kristalle, gut löslich in Chloroform, weniger löslich in Äthylacetat, Äthanol, Methanol und Aceton, kaum löslich in Äther. Ausbeute: 5,5 g (78% d. Th.). Schmp. 182–187° (Methanol/Chloroform).

$C_{17}H_{26}N_4O_5$ (351,4)	Ber.: C 58,11	H 7,17	N 11,96
	Gef.: C 57,92	H 7,26	N 11,88

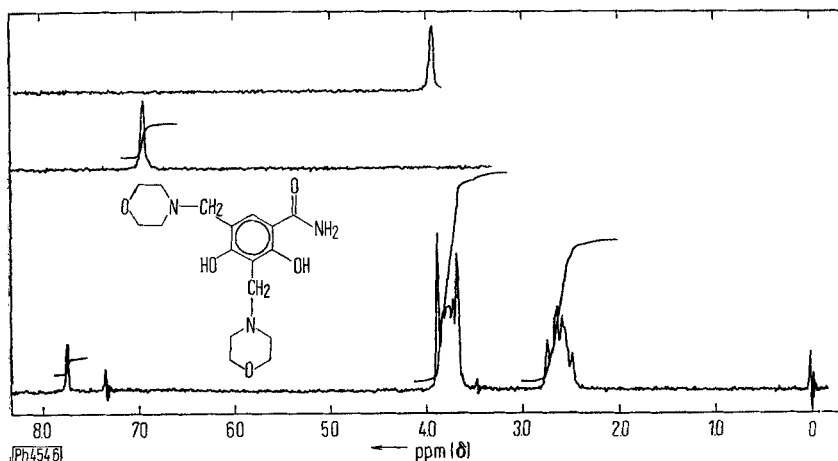


Abb. 3. NMR-Spektren von II

Xanthyl-Derivat von I (III)

2.5 g I werden in 10 ml 50proz. Essigsäure gelöst, mit 20 ml einer 10proz. Äthanol. Xanthhydrolösung versetzt und 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisiert III aus. Weiße Kristalle, wenig löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, gut löslich in Chloroform, schwer löslich in Äther. Ausbeute: 3 g (70% d. Th.). Schmp. 222—228° (Chloroform/Methanol).

 $C_{25}H_{24}N_2O_5$ (432,5)

Ber.: C 69,43

H 5,59

N 6,48

Gef.: C 69,71

H 5,73

N 6,65

3-Morpholinomethyl-2,4-dihydroxy-benzoesäuremethylester (IV)

3.4 g (0,02 Mol) 2,4-Dihydroxybenzoesäuremethylester werden in 5 ml Methanol und 2 ml Morpholin gelöst, mit 2 ml 35—38proz. Formaldehydlösung versetzt und 5 Min. zum

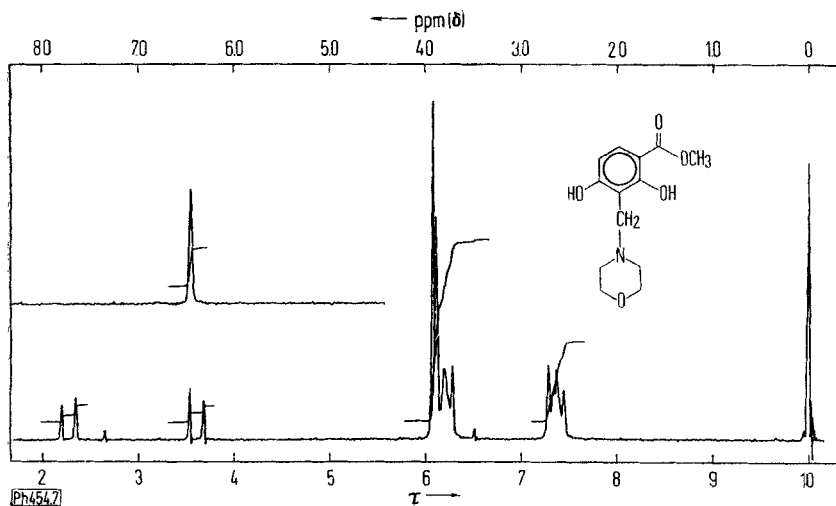


Abb. 4. NMR-Spektrum von IV

Sieden erhitzt. Beim Stehen fällt IV aus. Weiße Kristalle, gut löslich in Chloroform und Äther, löslich in Äthanol und Methanol. Ausbeute: 3,4 g (64% d. Th.). Schmp. 88° (Methanol).

$C_{13}H_{17}NO_5$ (267,3)	Ber.: C 58,43	H 6,41	N 5,24
	Gef.: C 58,75	H 6,48	N 5,12

3,N-Di-morpholinomethyl-2,5-dihydroxybenzamid (V)

3 g Gentisinamid (0,02 Mol) werden in 20 ml Methanol angeschlämmt, mit 3,8 g Morpholin (0,043 Mol) und 3,8 g Formaldehydlösung (38%) (0,047 Mol) versetzt. Es wird 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Stehen kristallisiert V aus. Weiße Kristalle, gut löslich in Chloroform, weniger löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Äthylacetat, schwer löslich in Äther. Ausbeute: 4,9 g (71% d. Th.). Schmp. 172° (Chloroform/Methanol).

$C_{17}H_{25}N_3O_5$ (351,4)	Ber.: C 58,11	H 7,17	N 11,96
	Gef.: C 58,15	H 7,02	N 12,07

Di-morpholinomethyl-2,5-dihydroxy-benzoesäuremethylester (VI)

3,4 g Gentisinsäuremethylester (0,02 Mol), 4 ml Morpholin (0,04 Mol) und 4 ml 38proz. Formaldehydlösung (0,04 Mol) werden mit 30 ml Äthanol 1,5 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird i. Vak. auf dem siedenden Wasserbad eingengt. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, nach einiger Zeit kristallisiert VI aus. Weiße Kristalle, gut löslich in Chloroform, löslich in Äthanol und Methanol, wenig löslich in Äther. Ausbeute: 3 g (41% d. Th.). Schmp. 140° (Methanol/Chloroform).

$C_{18}H_{26}N_2O_6$ (366,4)	Ber.: C 59,00	H 7,15	N 7,64
	Gef.: C 59,16	H 7,22	N 7,45

4-Morpholinomethyl-3-hydroxy-naphthoesäure-2-amid (VII)

1,9 g 3-Hydroxy-naphthoesäure-2-amid (0,01 Mol) werden mit 10 ml Äthanol angeschlämmt und mit 1 ml Morpholin (0,01 Mol) und 1 ml 38proz. Formaldehydlösung (0,01 Mol) versetzt. Es tritt sofortige Reaktion ein, VI fällt aus. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird noch 5 Min. erhitzt. Hellgelbe Kristalle, in den üblichen Lösungsmitteln wenig löslich, leichter löslich in Chloroform, schwer löslich in Äther, Benzol und Aceton. Ausbeute: 2,4 g (84% d. Th.). Schmp.: Zers. ab 205° (Methanol/Chloroform).

$C_{18}H_{18}N_2O_3$ (286,3)	Ber.: C 67,12	H 6,34	N 9,78
	Gef.: C 67,10	H 6,60	N 9,54

4-Morpholinomethyl-3-hydroxy-naphthoesäure-2-methylester (VIII)

2 g 4-Hydroxy-naphthoesäure-2-methylester (0,01 Mol) werden in 10 ml Methanol mit 1 ml Morpholin und 1 ml 38proz. Formaldehydlösung 15 Min. zum Sieden erhitzt, danach wird etwas eingengt; beim Stehen kristallisiert VIII aus. Hellgelbe Kristalle, gut löslich in Chloroform, Äthanol, Methanol, weniger löslich in Äther. Ausbeute: 2,5 g (83% d. Th.). Schmp. 134° (Methanol).

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,4)	Ber.: C 67,76	H 6,36	N 4,65
	Gef.: C 67,53	H 6,41	N 4,93

Überführung der Ester-Mannichbasen IV und VIII in die zugehörigen Säureamid-Mannichbasen I und VII

2 g IV bzw. VIII wurden in einem Gemisch von etwa 200 ml Chloroform/Methanol (1 + 1) gelöst. Dann wurde bis zur Sättigung Ammoniakgas und etwas SO_2 (zur Oxy-

dationsverhinderung) eingeleitet. Nach 3tägigem Stehen bei Raumtemperatur erwärmte man die Lösung und gab noch etwas Lösungsmittel hinzu. Nach dem Erkalten wurden erneut NH_3 und SO_2 eingeleitet. Nach einer Woche dampfte man das Ganze zur Trockne ein, extrahierte den Rückstand mit Wasser zur Entfernung von Ammoniumsalzen und kristallisierte aus Methanol/Chloroform um. Ausbeute an I: etwa 100 mg (5% d. Th.), Ausbeute an VII: etwa 500 mg (25% d. Th.).

DC von I und VII auf Kieselgel-G-Platten, Fließmittel: Äthylacetat: Aceton (3:2), Detektion: mit Joddampf.

Anschrift: Dr. R. Brandes und Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 454]

R. Brandes und H. J. Roth

Zur Aminomethylierung von Xanthin, Hypoxanthin, Adenin, Guanin und Harnsäure

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 12. Juni 1967)

Mit Morpholin/ HCHO oder Piperidin/ HCHO lassen sich Hypoxanthin und Adenin zu den entsprechenden Bis-N-Mannichbasen umsetzen. Aus Xanthin wird je eine Tris-N-Mannichbase erhalten. Guanin und Harnsäure werden unter den gleichen Bedingungen nicht aminomethyliert.

Nachdem wir kürzlich die Aminomethylierung des Theophyllins, 8-Bromtheophyllins und Theobromins beschrieben hatten¹⁾, die vorher als nicht durchführbar galt, sollten weitere Purinabkömmlinge auf ihre Aminomethylierbarkeit untersucht werden. Dabei stellte sich heraus, daß das Eintreten einer Mannich-Reaktion von der Acidität des eingesetzten Purins abhängt. Eberhardt²⁾ versuchte ohne Erfolg, Mannichbasen des Theobromins und der Harnsäure herzustellen. Wie sich später zeigte, war das Mißlingen der Theobrominaminoalkylierung auf ungeeignete Versuchsbedingungen zurückzuführen, während Mannichbasen der Harnsäure tatsächlich nicht zu erhalten sind. Er erklärte das Versagen einer Aminomethylierung bei der Harnsäure und beim Theobromin durch den Vergleich mit Uracil. Uracil wird am C-5 aminomethyliert³⁾. Diese Stelle ist bei den Purinen besetzt:

¹⁾ H. J. Roth und R. Brandes, Arch. Pharmaz. 298, 765, (1965).

²⁾ M. Eberhardt, Dissertation Tübingen 1957.

³⁾ J. H. Burckhalter, R. J. Seiwald und H. C. Scarborough, J. Amer. chem. Soc. 82, 991 (1960).